

DEC 2004

PCT/CN03/00055

# 证 明

REC'D 1-3 MAR 2003

WIPO PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 08 19

申 请 号： 02 1 33622.9

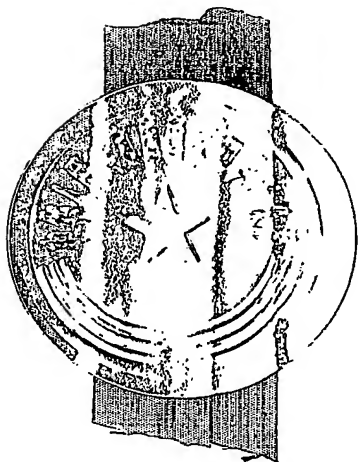
申 请 类 别： 发明

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

发明创造名称： 一种流动生物芯片及其使用方法

申 请 人： 成都夸常科技有限公司

发明人或设计人： 邹方霖； 陈春生； 王建霞； 胡劲梅



中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 崇 川

2003 年 2 月 17 日

## 权利要求书

---

1、一种含有反应和操作液相介质可以定向流动、反应结果可以通过探针阵列上方的无覆盖开放结构被外部仪器或肉眼直接读取的开放式流动反应器的流动生物芯片，其特征在于：所述生物芯片所含的开放式流动反应器的基本结构至少包括：液相介质可以被连续加样的加液区（1），液相介质可以在流动状态下与固定在不吸水但亲水的表面上的探针阵列作用的反应区（2），液相介质可以流动通过而离开芯片的出液区（3）及限制液相介质自由流动的隔离区（4），所述开放式流动反应器的加液区、反应区和出液区可以直接相连，也可以通过其它结构例如通道间接相连。

2、根据权利要求1所述的流动生物芯片，其特征在于：是含有其探针阵列上方仅在读取反应结果阶段具有无覆盖开放结构的广义开放式流动反应器的生物芯片，或者是含有其探针阵列上方不仅在读取反应结果阶段具有无覆盖开放结构的非广义开放式流动反应器的生物芯片。

3、根据权利要求1所述的流动生物芯片，其特征在于：是含有主要利用液相介质自重、材料表面的亲水性和/或出液区的毛细管现象使液相介质定向流动的开放式自流反应器的生物芯片，或者是含有主要利用其它外力产生液体定向流动的开放式非自流反应器的生物芯片。

4、根据权利要求1所述的流动生物芯片，其特征在于：是含有一个所述开放式流动反应器的单反应器生物芯片，或者是含有二个或二个以上所述开放式流动反应器的多开放式流动反应器生物芯片，或者是含有

6

一个或一个以上的所述开放式流动反应器与一个或一个以上的其它类型反应器的多反应器生物芯片，上述多开放式流动反应器生物芯片为固定结构的多反应器芯片，或者是由楔头、棒头、扣件、挂件或插件逆联接形成的组合式芯片。

5、根据权利要求1、2、3或4任一所述的流动生物芯片，其特征在于：所含的开放式反应器的反应区用以固定探针的不吸水但亲水固相载体包括：玻璃、硅等无机亲水材料，聚丙烯、聚氯乙烯、硝酸纤维素膜片等有机亲水材料；其它功能区的材料使用相同材料制成，或者使用金属、玻璃、硅片、高分子材料之一种或其组合。

6、根据权利要求1、2、3或4任一所述的流动生物芯片，其特征在于：所含的开放式流动反应器的隔离区，相对于反应区平面，高度为-10mm至10mm，隔离区上有增强隔离效果的几何花纹、沟、槽、孔、洞或疏水带结构，

7、根据权利要求6所述的流动生物芯片，其特征在于：所含的开放式流动反应器的隔离区，相对于反应区平面，高度在-3.0mm至3.0mm。

8、根据权利要求1、2、3或4任一所述的流动生物芯片，其特征在于：所含的开放式流动反应器的加液区、反应区和出液区，可以分别由各种结构来形成，这些结构可为矩形、圆形、椭圆形、菱形或其他几何体及其组合。

9、根据权利要求1或3所述的流动生物芯片，其特征在于：所述开放式流动反应器中控制液相介质自身重力、材料表面的亲水性和/或出液区的毛细管现象的结构，包括：加液区、出液区的有利于液体定向流

动的结构和材料, 芯片上各通道中流速的控制通道的动力学尺寸, 和反应器中各功能区表面亲水性的选择。

10、根据权利要求8所述的流动生物芯片, 其特征在于: 所述利于液体定向流动的结构包括导流层、导流条、导流棒、导流杆、导流针、导流的沟、槽、斜面、流出孔, 所述材料为吸水材料。

11、根据权利要求1、2、3或4任一所述的流动生物芯片, 其特征在于: 其反应器的动态形态是通过成型或其它不可逆联结工艺形成的永久性结构; 或者是通过物理和 / 或化学方法得到的非不可逆联结形成的可拆装结构; 所述可拆装结构包括: 机械锁紧装置、或电磁锁紧装置、或可解粘结的粘合结构、或弹性嵌合结构。

12、根据权利要求1所述的流动生物芯片的一种使用方法, 其特征在于: 其过程为通过调节芯片或其中某一结构例如反应区所在平面与水平面之间的夹角, 来独立实现或者与外力共同实现流体的定向流动, 以适应全部或部分操作中的流体流速、抗交叉污染或 / 和其它操作条件的要求, 此一夹角的可调范围为0-360度。

13、根据权利要求12所述的流动生物芯片的一种使用方法, 其特征在于: 一种用于调节所述的流动芯片与水平面夹角的调角器, 这是一种角度固定或角度可调的装置, 根据检测所需, 通过机械或电动装置, 控制上述反应区平面的水平夹角, 其上还可以有一些附加结构。

14、根据权利要求13所述的流动生物芯片的一种使用方法, 其特征在于: 所述附加结构包括芯片固定装置、加液器出口定位固定装置、芯片调温装置、保湿罩。

## 说明书

### 一种流动生物芯片及其使用方法

#### 技术领域

本发明涉及一种生物芯片，特别是一种开放式流动生物芯片及其使用方法。

#### 背景技术

生物芯片是一种定性和 / 或定量的检测产品，其原理是将微量探针以可寻址的方式固定在固相载体表面上，使其在微量检测的条件下与生物样品中的目标分子发生特异反应，然后再利用外部设备或肉眼对特异反应的结果进行读取。生物芯片上固定的探针，其种类甚多，包括：各种DNA、RNA、蛋白质、多肽、各种细胞、组织和药物成分等。微量探针的尺寸范围：通常显示其反应结果的标记物面积小于1平方毫米。生物芯片有着广泛的应用范围，包括：基因表达检测、基因筛选、药物筛选、疾病诊断治疗、环境监测和治理、司法鉴定等领域。

生物芯片的核心是其上的反应器。在本发明中，生物芯片的反应器的定义为：生物芯片中固定有探针阵列，在检测时与目标物发生特异性反应的场所及与其连通的其它相关结构。

生物芯片可以有不同性质的反应器，按其所具有的特征反应器的性质分类，又可以将其定义为不同类型的生物芯片。在本发明中，按照检测过程中所加入的液相介质能否在反应器中定向流动，反应器被定义为

流动和非流动反应器，分别以这两种反应器为特征的生物芯片被定义为流动生物芯片和非流动生物芯片；按照反应结果可否通过探针阵列上方的无覆盖开放结构被外部仪器或肉眼直接读取，反应器被分别定义为开放式和非开放式反应器，分别以这两种反应器为特征的生物芯片，被分别定义为开放式和非开放式生物芯片；按照探针阵列上方是否仅是仅在读取阶段才具有无覆盖开放结构，反应器被定义为广义和非广义开放式反应器，分别以这两种反应器为特征的生物芯片被定义为广义和非广义开放式芯片。根据固定探针的固相载体的结构的不同，生物芯片还被分别定义为一维芯片、二维芯片和三维芯片。在本发明中，按照生物芯片上反应器的数目  $n$ ，生物芯片被定义为单反应器生物芯片 ( $n = 1$ ) 和多反应器生物芯片 ( $n$  等于或大于 2)。当要表明反应器性质时，又将反应器性质引入，例如，多开放式流动反应器芯片，其定义为：一个包含有二个或二个以上的开放式流动反应器的生物芯片。

按照本发明的定义，生物芯片的现状如下：

### 1、非流动式生物芯片

非流动式生物芯片包括非开放式非流动生物芯片和开放式非流动芯片，目前最广泛使用的是开放式非流动芯片。

目前使用最广的开放式非流动芯片是单反应器开放式非流动芯片，一个例子是以显微镜载玻片为基片制成、无结构改造的芯片。其优点是结构简单，点样和扫描操作均简便易行，部分操作还可在外力推动下的介质流动状态下进行（例如喷液清洗）。缺点是反应是在非流动状态下进行的。此外，当探针种类较少、探针阵列较小时，例如肽芯片或蛋白

质芯片的情况，由于一个反应器只需固定数量不多的探针（例如几个至几百个），单反应器芯片就显得效率太低，加大了生产和检测成本，这种情况下生物芯片的实际应用受到了很大限制。

为了提高效益，生产商和科技工作者对这类芯片进行了很多改进，例如把单开放式非流动反应器芯片发展为多开放式非流动反应器芯片。目前市场上的多开放式非流动反应器芯片的基本结构为：在一块基片上以高度小于1.0mm的隔离区形成几到几十个圆形或方型的开放式反应器。此一开放式反应器有加液区和反应区，但无出液区。检测时，芯片平面基本上平行于水平面。由于无出液区，反应介质不可以被置于流动状态，因而不能进行连续操作，芯片效率仍待进一步提高。此外，也是由于无出液区，开放式反应器隔离区如太低会出现相邻反应器之间的交叉污染，如其太高又不能利用目前使用比较普遍的芯片扫描仪进行阅读。针对这一问题，我们发明了《一种可装拆使用的生物芯片》（专利申请号02113540.1），在检测时，装上一足够高的反应器隔离装置以防交叉污染，扫描时拆掉隔离装置以适应扫描仪要求。

多开放式非流动反应器生物芯片的另一个例子是《多样品微阵列生物芯片》（专利申请号01112783.X）。其探针阵列固定在一个不反应时为开放式、反应时为没有进出口的密闭反应器中。这种芯片在加样后使用聚酯薄膜单面胶材密闭原来开放的反应器，出样、洗涤前需撕除密闭材料，然后加样、再密闭、反应、再去除密闭，如此反复至检测反应完成。

## 2、流动生物芯片

流动生物芯片包括非开放式流动生物芯片和开放式流动生物芯片。

### 1) 非开放式流动生物芯片

#### ①一维非开放式流动芯片

一维芯片是将探针固定在线型固相载体上形成的芯片。其例子包括毛细管生物芯片装置(公告号为CN 2483395Y)和微通道(microchannel)生物芯片。微通道芯片是在芯片片基上制成通常尺寸为:宽度小于0.05mm,深度小于0.025mm的微通道,再将探针固定于微通道中,然后加入样品并使其流过微通道的探针区,最后采用相应的信号检测系统读取反应结果。微通道生物芯片的一个例子是Caliper Technologies Inc.公司的检测用生物芯片([www.caliper.com](http://www.caliper.com)),该芯片用玻片作基片,采用光刻和蚀刻技术在基片上刻蚀出微通道,将探针固定于微通道中。芯片上有多个开放的储液池,储液池由微通道进行连接。微通道芯片的优点是灵敏度高、速度快。其缺点是:1),生产过程中需先刻蚀出微通道,点上探针,然后再进行微通道密封制作,其构造复杂,工业化生产难度非常大;2),检测时液体流速需用专门精密设备控制,例如电渗透装置等;3),反应完成后,由于固定的探针分子在其内表面,对于某些检测例如荧光标记物检测,不能直接使用普通芯片扫描仪读取结果。

#### ②二维非开放式流动芯片

二维芯片,即探针阵列分布在平面固相载体上形成的芯片。二维非开放式流动芯片,可以举我们已申请的一项发明《一种包含有封闭式反应器的探针板及其应用》(专利申请号0211364.8)为例。这种二维封闭式流过芯片的基本特征是探针阵列被固定在一个有进、出口的封闭式



反应器的平面上，反应等操作可以在介质流动的状态下连续地进行，直至反应全部完成。

## 2)，开放式流动生物芯片

经过查新，液体介质能连续流动进行反应、清洗，反应结果能通过探针阵列上方无覆盖开放结构被外部设备直接读取的开放式流动生物芯片还未见到。有一些相似的有《病毒性肝炎鉴别诊断生物芯片》（专利公告号 CN 2438121Y），但该专利中的生物芯片的实质是多条带快速诊断试剂条，属于一种改进的诊断试剂条组合，其反应区均为吸水材料，例如醋酸纤维素膜或尼龙薄膜，与本发明中固定微探针阵列的典型生物芯片有所不同。

尽管上述各种生物芯片各有很多优点，但在生产和使用中仍然存在不同的问题。一个主要的共同问题仍然是，怎样在对芯片各功能区进行经济、技术优化的条件下，利用尽可能低成本的液体输运机理或装置，实现最为简单、可靠的片上操作（包括探针固定、加样、清洗、扫描等）。

## 发明内容

本发明的目的在于提供一种新的生物芯片及其使用方法，这种芯片将尽可能多地克服现有各种生物芯片的缺点，（例如非开放式芯片的结构和操作复杂性，开放式芯片的介质非流动性）尽可能多地发挥现有各种生物芯片的优点（例如流动芯片的介质可流动性，开放式非流动芯片的结构简单性和扫描简易性），以提高检测灵敏度、减少操作时间和降低芯片单位反应器的生产成本和检测成本。

本发明其基本特征为含有一种开放式流动反应器。在本发明的开放式流动反应器中，反应和操作液相介质可以定向流动，反应结果可以通过探针阵列上方的无覆盖开放结构被外部仪器或肉眼直接读取。

本发明的目的是通过实施下述技术方案实现的：

一种含有反应和操作液相介质可以定向流动、反应结果可以通过探针阵列上方的无覆盖开放结构被外部仪器或肉眼直接读取的开放式流动反应器的流动生物芯片，其特征在于：所述生物芯片所含的开放式流动反应器的基本结构至少包括：液相介质可以被连续加样的加液区（1），液相介质可以在流动状态下与固定在不吸水但亲水的表面上的探针阵列作用的反应区（2），液相介质可以流动通过而离开芯片的出液区（3）及限制液相介质自由流动的隔离区（4），所述开放式流动反应器的加液区、反应区和出液区可以直接相连，也可以通过其它结构例如通道间接相连。

本发明提供的开放式流动芯片，所含的开放式流动反应器的基本结构，至少包括加液区（1）、反应区（2）、出液区（3）和隔离区（4）（见图1）。所述生物芯片中的开放式流动反应器的加液区的特征为：可以将反应和操作介质以连续流动状态进行加样。所述生物芯片中的开放式流动反应器的反应区的特征为：固定探针的表面不吸水但具有亲水性、反应和操作的液相介质可以在流动状态下与固定化探针阵列作用。所述生物芯片中的开放式流动反应器的出液区的特征为：反应和操作介质可以流动通过而离开。所述生物芯片中的开放式流动反应器的隔

离区的特征为：限制流体自由流动。本发明的生物芯片中的开放式流动反应器的加液区、反应区和出液区可以直接相连，也可以通过其它结构例如通道间接相连。直接相连的例子如图 1 所示。

本发明中的生物芯片，可以包含其探针阵列上方仅在读取反应结果阶段具有无覆盖开放结构的广义开放式流动反应器的生物芯片，还可以包含其探针阵列上方不仅在读取反应结果阶段具有无覆盖开放结构的非广义开放式流动反应器的生物芯片。广义开放式流动反应器的例子见例3。

本发明提供的开放式流动芯片，还可以具有如下特征：开放式流动反应器可以是主要利用液相介质自重、材料表面的亲水性和/或出液区的毛细管现象使液相介质定向流动的自流反应器，还可以是主要利用其它外力产生液体定向流动的非自流反应器。可利用的外力的例子有：机械压力，电渗装置提供的定向移动，微量泵提供的定向移动等等。

利用液相介质自重、材料表面的亲水性和/或出液区的毛细管现象等设计在芯片内的性质来作为推动液相介质在反应器内的定向流动是本发明中生物芯片独具的特点。在这种情况下，根据生物芯片检测项目的要求，可以预先优化液相介质加入量及自重、材料亲水性的选择和/或出液区毛细管现象的选择等设计参数，以达到有效控制流速的目的。例如，在适当的条件下（例如加液区和反应区材料是亲水的，出液区的亲水性不低于加液区和反应区），选择适当的上述角度，液相介质可以主要依靠其自重，由高向低地从加液区流入反应区，反应后再通过出液区流出芯片。如此，便可使得反应和操作介质依次流动通过加液区、反

应区和出液区。

本发明的开放式流动生物芯片中，反应和操作介质的定向流动，既可以是每个步骤连续地进行，也可以只是在个别步骤中进行。例如，当反应速度较低或 / 和加入的反应介质质量很少时，相应的反应步骤（例如检测样品与探针的反应或 / 和含有标记物的试剂与目标物的反应等）可以通过非流动的方式进行孵育，而其它反应步骤（例如清洗）则以流动的方式进行。在此例子中，非流动方式可被视作流动方式的一个特例，即流速为零。例如，在流出区的亲水/吸水性不是太高的情况下，减小液体流动合力中有利于流动分力的作用或 / 和增大液体流动合力中不利于流动的分力的作用，例如使芯片平面与水平面的夹角趋于0度，即可实现。从而上述夹角又成为操作过程中赋予不同操作步骤以不同流速的一个重要参数。

本发明提供的开放式流动芯片，可以含有一个以上所述开放式流动反应器，也可以含有二个或二个以上所述开放式流动反应器，还可以含有一个或一个以上的所述开放式流动反应器与一个或一个以上的其它类型反应器。当芯片含有二个或二个以上的所述开放式流动反应器时，其结构可以是固定结构的多反应器芯片，也可以由楔头、榫头、扣件、挂件、插件等联接结构的一种或几种将多个单反应器连接在一起，形成组合式芯片。例如图5中所示。

所述的生物芯片，其固定探针的固相载体的亲水材料包括：玻璃、硅等无机亲水材料，聚丙烯、聚氯乙烯、硝酸纤维素膜片等有机亲水材料；反应区中固定探针的固相材料不可以为吸水材料，吸水材料包括：

硝酸纤维膜、醋酸纤维膜类、天然纤维膜（纸）等。其它功能区的材料，根据功能-成本关系可以使用相同材料制成，也可以使用不同的材料制成以减小价格较贵的固相材料耗量，这些材料可以是金属、玻璃、硅片、高分子材料之一或其组合。例如，当以预活化的玻片为固定探针的固相体时，其单位面积成本远远高于通用塑料，在满足功能的前提下，则可以尽可能减小反应区活化玻片面积，以减小单位反应器的材料成本。

本发明的开放式流动生物芯片中，有隔离区以限制流体自由运动流动、防止交叉污染。在上述情况下，还可以减少单位反应器成本。隔离区高度相对反应区平面在 $-10\text{mm}$ 至 $10\text{mm}$ 之间。隔离区高度为负值的含意是，反应器反应区的一部或全部高于隔离区，例如图 5 A 所示。隔离区高度为正值的含意是，反应器反应区的一部或全部低于隔离区，例如图 5 B 所示。隔离区高度的优选方案在 $-3.0\text{mm}$ 至 $3.0\text{mm}$ 之间。隔离区上可以有增强隔离效果的结构，例如，几何花纹、沟槽、孔洞、疏水带等等。例如，万一有液体到达隔离区顶部，隔离区顶部或底部隔离区上有顺加液区、反应区和出液区方向的导流的花纹、沟槽、孔洞、以及吸水材料等可以增强隔离效果，使液体可以很快排走，不会进入相邻的反应器。所以本发明的芯片有很好的保证定向流动和避免反应器之间交叉污染的功能结构。

当隔离区高度为负值时，在加液区和反应区与隔离区形成的交角处，加液区和反应区的亲水表面出现中断，液相介质的表面张力使液体在此边缘处形成具有一定高度和角度的弧形，有利于限制液相介质的自由流动。如此时芯片处于一个倾角或/和出液区有更大的亲水/吸水性，

则可保持液相介质在反应器中沿加液区、反应区和出液区的定向流动。

本发明的生物芯片中的开放式流动反应器的加液区、反应区和出液区，可以分别由各种结构来形成，这些结构可以是矩形、圆形、椭圆形、菱形等几何体及其组合。本发明的生物芯片中的开放式流动反应器的加液区、反应区和出液区，可以与反应区在同一平面，也可以与反应区不在同一平面而与其相交成一角度，以满足各种检测中对控制流速、防交叉污染等要求。在图 4 E 的例子中，出液区底面与反应区底面形成一大于90度、小于180度的夹角。这样当反应区平面保持水平时，液体可不流动进行孵育；当反应区平面在出口与水平面成一大于0度夹角和出液区平面在出口与水平面成一大于0度夹角时，液体流出，易于进行流动操作。

本发明的生物芯片中，所述开放式流动反应器中可以有控制液相介质自身重力、材料表面的亲水性和/或出液区的毛细管现象的结构，包括：加液区、出液区的有利于液体定向流动的结构（导流层、导流条、导流棒、导流杆、导流针、导流的沟、槽、斜面、流出孔等结构等）和材料（例如吸水材料），芯片上各通道中流速的控制通道的动力学尺寸，和反应器中各功能区表面亲水性的选择。例如，当加液区，反应区和出液区的表面，越来越有利液相介质表面张力的减小时，就有利于液相介质沿加液区、反应区和出液区的定向流动。

本发明的生物芯片，其开放式流动反应器的动态形态可以通过成型或其它不可逆联结工艺形成的永久性结构，也可以是通过物理和 / 或化学方法得到的非不可逆联结形成的可拆装结构。这些结构元件的材料

可以是塑料、橡胶等各种有机材料和玻璃、硅片等无机材料或其它材料制成的板、片、膜、块的一种或其组合。可拆装结构中形成非不可逆联结的物理和 / 或化学方法包括：机械锁紧装置、电磁锁紧装置、可逆粘结的粘合剂、弹性嵌合等等。

弹性嵌合的一个例子是：将反应器嵌入由弹性材料或弹簧片或弹簧制成的芯片成型孔板中，靠弹力将二者紧密地压合在一起。可逆粘结的粘合剂的一个例子是：将已成型的、含有加液区、出液区和隔离区结构的塑料板，通过不干胶与含有作反应区用的玻片粘合在一起，形成有多个独立反应器的开放式流动芯片。机械锁紧装置、电磁锁紧装置的例子见我们的专利《一种可装拆使用的生物芯片》（专利申请号02113540.1）。

本发明还根据本发明芯片提供了一种特殊的使用方法，其过程为：通过调节芯片或其中某一结构例如反应区所在平面与水平面之间的夹角，来实现流体的定向流动，以适应全部或部分操作中的流体流速、抗交叉污染或 / 和其它操作条件的要求。此一夹角的可调范围为0-360度。

本发明还根据本发明芯片提供了一种特殊的用于调节上述的开放式流动芯片与水平面夹角的调角器。这种调角器是一种可将上述芯片固定在其上边后，可调整反应器平面水平角度然后固定的装置。其特征在于：根据检测所需，通过机械或电动装置，控制上述芯片反应器平面夹角。其上还可以有一些附加结构，例如芯片固定装置、样品加样器头固定装置、芯片调温装置、保湿罩、调水平的脚等等。

上述开放式流动芯片及辅助设备共同使用时，根据不同的样品和试剂，不同尺寸的反应器，可调节加液的速度、出口角度、冲击力和调角

器的角度、温度到最佳，其原则是使检测灵敏度、特异性、检测时间达到最佳配合。具体使用方法是，加入样品后，样品流过反应器的探针平面，流速可由加样速度和反应器的倾角大小来控制；当探针分子与目标分子结合后，由自动加液器加入洗液，洗去未结合物质，接着再从加液区或由自动加液器加入其它试剂进行反应、洗涤直至反应完成，然后将芯片放入芯片扫描仪等仪器即可读出数据，得到检测结果。

本发明的优点在于：

- 1) 同现在的非开放式流动生物芯片比较，本发明中的生物芯片构造简单，制造容易，使用方便，对扫描仪没有特殊要求。
- 2) 同现在的非开放式非流动生物芯片比较，本发明中的生物芯片可根据反应需要控制样品注入量和可连续操作、因而具有检测灵敏度更高和速度更快的优点，
- 3) 同现在的单反应器开放式生物芯片比较，本发明中的生物芯片由于可以有多个反应器，及芯片上各功能区在选材及制作上可进行相对独立的成本控制并实现优化组合，因而在探针阵列不很大时，例如探针阵列分布面积小于8平方厘米时，生产成本和使用成本都更低。

#### 附图说明

图1：本发明的一种单开放式自流反应器生物芯片示意图

图2：本发明开放式自流反应器加液区示意图

图3：本发明所使用开放式自流反应器出液区示意图



图4: 本发明开放式自流反应器隔离区示意图

图5: 单排开放式自流反应器组合芯片示意图

图6: 一种由定位槽的开放式自流反应器示意图

图 7: 单排 8 开放式自流反应器芯片示意图

图 8: 开放式自流反应器调角器示意图

图中标记

1为加液区 2为反应区 3为出液区 4为出液孔 5为加液孔 6为隔离区 7为高度为负数的隔离区 8为高度为正数的隔离区 9为定位槽 10为排液槽 11为芯片工作面

## 实施例

下面结合一些实施例子，对本发明作进一步说明。

**实施例1，有吸水材料附加结构的实施例：**

芯片中反应器隔离区高度为0.5mm，每一反应器的加液区1、反应区2、出液区3直接相连，且加液区1、反应区2底面在同一平面上，在出液区3开有出液孔4，在出液区3和出液孔4内壁有吸水纸。芯片置于一吸水纸上。加液后，液体由重力和表面亲和力作用，经加液区1、反应区2、出液区3流入吸水纸，此时吸水纸及吸水纸孔径成为控制流速主要因素。

**实施例2，一种组合反应池芯片结构的实施例**

芯片中反应器隔离区高度为0.5mm，每一反应器的加液区1、反应区

2、出液区3直接相连，且加液区1、反应区2和出液区3底面在同一平面上。每一反应器侧面分别有一凹、凸的榫槽、榫头，将3个反应器侧面的榫头分别插入另外的反应器的榫槽，即形成了一个四反应器组合芯片（图5）。

### 实施例3，一种含有广义开放流动反应器的生物芯片例子

该生物芯片的加液区结构如图2D、2H，出液区的结构如3B、3E，加液区由一个加液孔组成，反应区为一个方形平面，出液区为一个梯形和方形的组合，由反应区向出液口与水平面成一25度角。组装时，在反应区上方将一透明薄膜用不干胶贴在隔离区上。将该芯片水平放置加入样品进行孵育，孵育完成后，再将该芯片放置成加液区高、出液区低且与水平面成45度角进行洗涤。在有一定倾角情况下，所加液体易于流出出液区。当全部反应完成后，撕去透明薄膜，即可用扫描仪进行扫描。这种部分开放式芯片反应区上的薄膜在芯片未使用时可以保护反应区，在使用过程中可以使反应区在一定的压力下工作和防止交叉污染，在需要孵育时，还有保湿作用。

### 实施例4，另一种含有广义开放流动反应器的生物芯片实施例

该生物芯片的加液区结构如图2D、2H，出液区的结构如3B、3D，加液区由一个加液孔组成，反应区为一个方形平面，出液区为一个梯形和方形的组合，与反应区在同一平面。组装时，在反应区上方将一透明薄膜用不干胶贴在隔离区上。使用时，该芯片水平放置，反应和洗涤液在

有一定外力作用下加入加液孔，所加液体在反应区形成一定的高度后，由出液区流出。当全部反应完成后，撕去透明薄膜，即可用扫描仪进行扫描。

#### 实施例5， 一种开放式8自流反应器丙肝抗体检测芯片的制备

一块带8个孔的、75mm×25mm×1.5mm聚苯烯塑料板，孔间隔5mm，孔在加液方做一3mm直径、深0.6mm的半圆槽作为加液区，下接一个3×3mm的穿通孔，在每个穿通孔中组装一3×3mm、厚1mm的活化玻片，用粘合剂封闭玻片与反应器边的缝隙，形成一个深0.6mm反应区，玻片底面低于塑料板底面0.1mm，作为扫描时的基准。反应区的下方接一宽2mm，深0.6mm的出液区。在每个玻片上以2×2的阵列点上丙型肝炎病毒（HCV）的NS3、NS4、NS5、CORE抗原，每个点的直径为0.2mm，点中心距1mm，距池边1mm。再用脱脂奶粉封闭，做成一个8反应池的丙肝抗体检测芯片。

#### 实施例6， 一种开放式流动8反应器输血检测芯片的制备

一块带8个孔的、75mm×25mm×1.5mm聚苯烯塑料板，孔间距5mm，孔在加样方做一3mm直径、深0.6mm的半圆槽作为加液区，下接一个5×3mm的穿通孔，在每个穿通孔中组装上一5×3mm、厚1mm的活化玻片，用粘合剂封闭玻片与池边的缝隙，使形成一个深0.6mm反应区，玻片底面低于塑料板底面0.1mm，作为扫描时的基准。反应池的下方接一宽2mm，深0.6mm的出液区。在每个玻片上以3×2的阵列点上乙型肝炎表面抗体、丙型肝炎病毒的NS3、NS4、NS5、CORE融合抗原、HIV 1+2抗原、HTLV抗原和梅毒抗原，每个点的直径为0.2mm，点中心距1mm，距池边1mm。再用脱脂奶

粉封闭，做成一个8反应池的输血检测芯片。

#### 实施例7，一种开放式8反应池的丙肝检测芯片的应用例

本例使用实施例5的生物芯片，检测时芯片反应器平面加样区侧高、出液区侧低，成30度角。8个反应池各自缓缓加入1:100稀释的已用RIBA方法检测过的8个不同血浆样品各20ul，每个反应池再依次加入0.01M磷酸盐缓冲液300ul洗去未结合的杂质、罗丹明标记的羊抗人IgG 100ul、0.01M磷酸盐缓冲液300ul洗去未结合的标记抗体，最后用无水乙醇100ul洗涤后吹干，芯片扫描仪（GMS 418 ARRAY SCANNER）阅读、计算机专用软件处理，得到表一结果：

表一，丙肝检测芯片与RIBA 比较检测结果

血清样品	RIBA结果				开放式芯片检测结果			
	NS3	NS4	NS5	CORE	NS3	NS4	NS5	CORE
1	--	--	-	--	88	114	86	99
2	--	--	+	--	124	88	15415	116
3	+	+	-	--	15498	16214	111	132
4	++	--	-	++	18146	106	128	19553
5	++++	--	++	--	22051	115	18734	93
6	--	+	-	-	91	15426	86	129
7	--	++	++	-	113	19712	19246	127
8	++++	++	++	++	22183	18956	21179	20132

### 实施例8，一种开放式8反应池的输血检测芯片的应用例

本例使用实施例6的生物芯片，检测时芯片反应器平面加样区侧高、出液区侧低，成45度角，8个反应器各自缓缓加入1:100稀释的已用RIBA方法检测过的8个不同血浆样品各100ul，每个反应器再依次加入0.01M磷酸盐缓冲液300ul洗去未结合的杂质、罗丹明标记的抗乙肝表面特异抗体(HbsAb)、丙肝特异抗原(HCV)、HIV特异抗原、HTLV特异抗原、梅毒特异抗原各100ul、0.01M磷酸盐缓冲液300ul洗去未结合的标记抗体、抗原，最后用无水乙醇100ul洗涤后吹干，芯片扫描仪(GMS 418 ARRAY SCANNER)阅读、计算机专用软件处理，得到表2结果：

表2，输血检测芯片与 RIBA 比较结果

血清样品	RIBA结果					开放式芯片检测结果				
	HbsAb	HCV	HIV	HTLV	梅毒	HbsAb	HCV	HIV	HTLV	梅毒
1	-	-	-	-	+	88	114	86	99	15895
2	-	-	+	-	-	124	88	15415	116	113
3	+	+	-	-	-	15498	16214	111	132	105
4	++	-	-	++	-	18146	106	128	19553	116
5	++++	-	++	-	-	22051	115	18734	93	98
6	-	+	-	-	+	91	15426	86	129	16027
7	-	++	++	-	-	113	19712	19246	127	121
8	++++	++	++	++	-	22183	18956	21179	20132	94

## 说明书附图

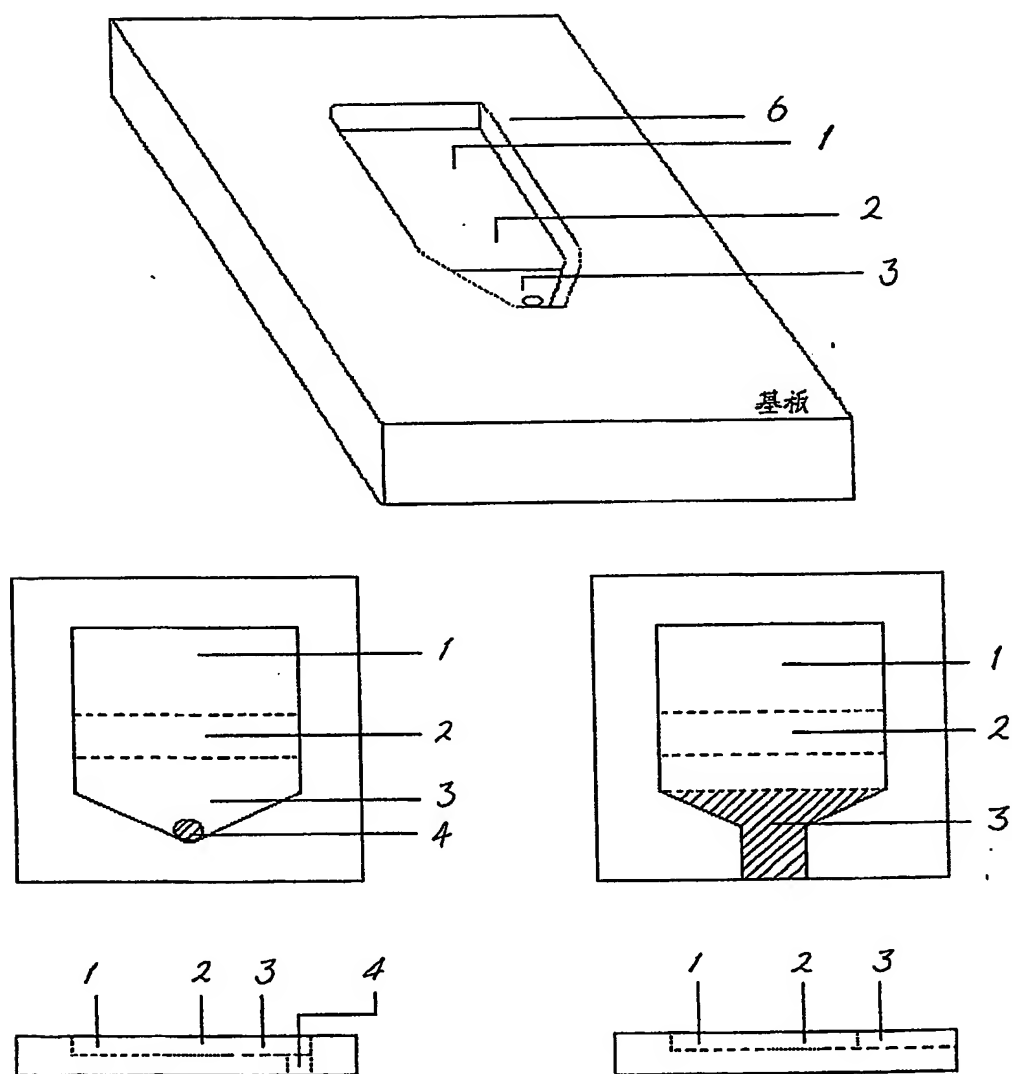
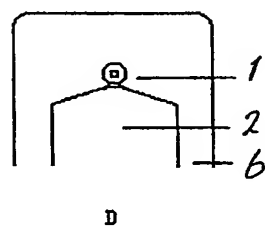
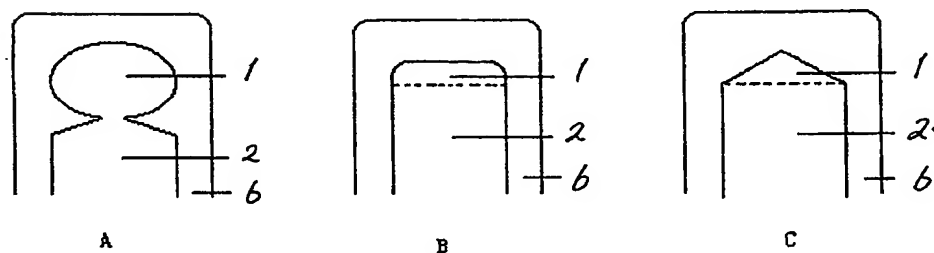


图1

# 说明书附图

俯视图



侧视图

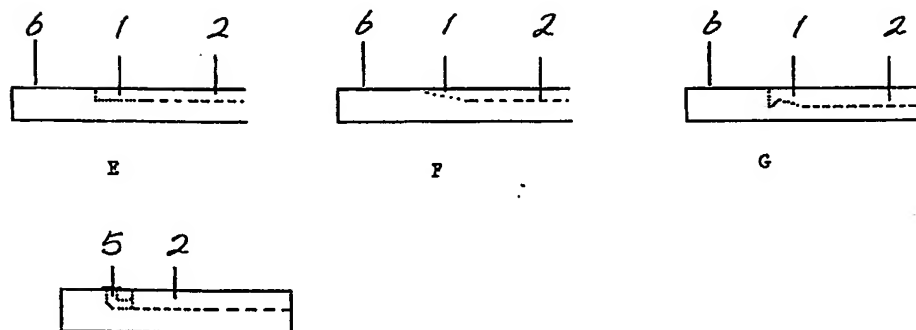
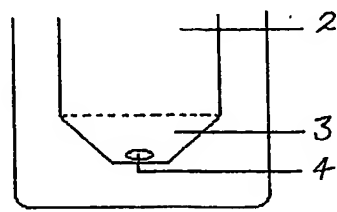


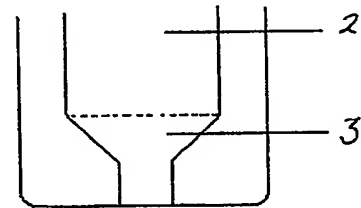
图2

# 说明书附图

俯视图

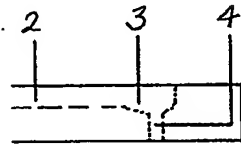


A

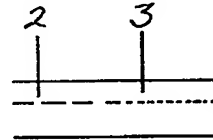


B

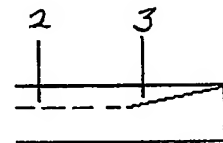
侧视图



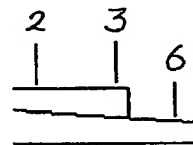
C



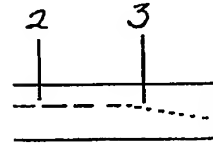
D



E

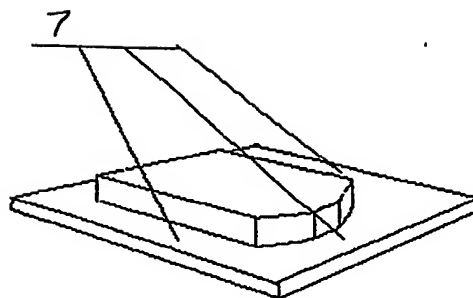


F

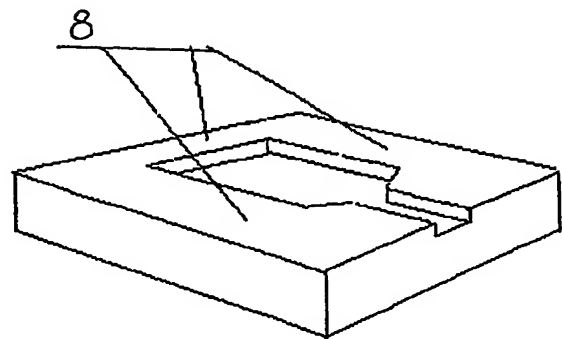


G

图3



A



B

图4



说明书附图

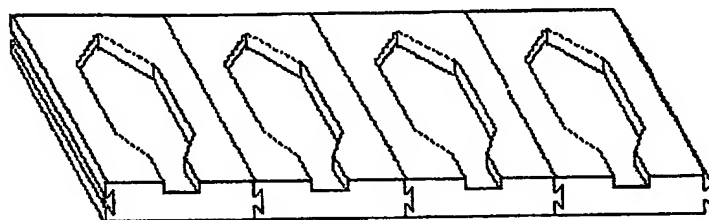
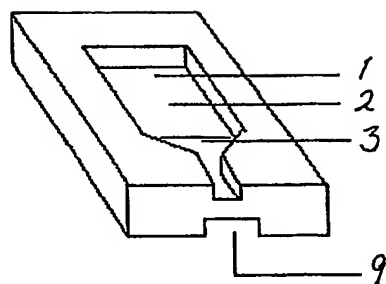


图5



侧视图

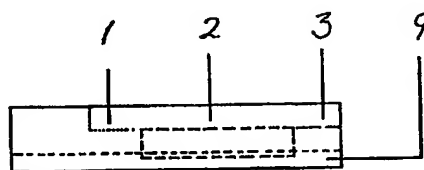


图6

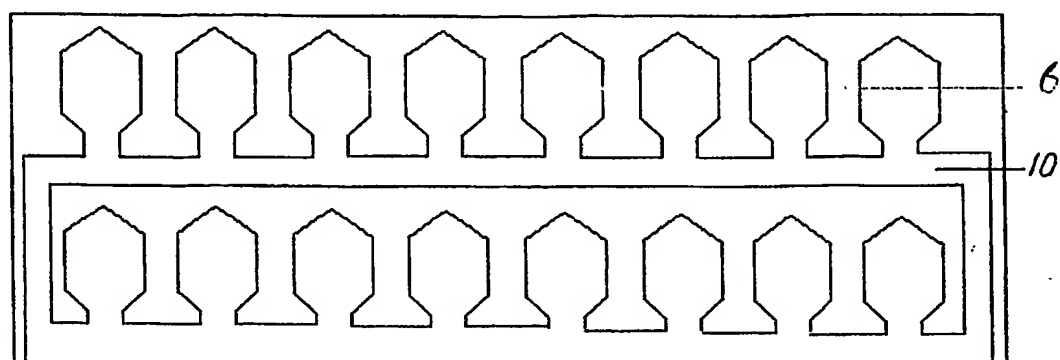


图7

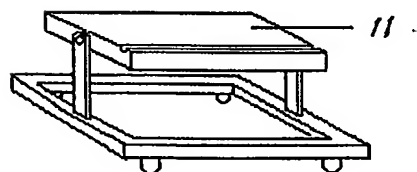


图8